

**LE DOSAGE DU CORTISOL : un outil important
pour le diagnostic des pathologies
surréaliennes****RESUME**

Le cortisol est une hormone sécrétée par les glandes corticosurrénales. Il joue un rôle important dans la réponse au stress et le métabolisme des glucides, lipides et protéines. Son dosage est indiqué dans le diagnostic du dysfonctionnement des glandes surrénales notamment en cas de suspicion d'hyper ou d'hypo-corticisme. Le dosage du cortisol peut être effectué dans le sang, l'urine ou la salive. Il circule dans le sang sous forme libre et sous forme liée aux protéines et sa concentration varie suivant l'heure de prélèvement. Ceci fait intervenir plusieurs méthodes possibles de dosage qui doivent être sélectionnées en fonction du type d'échantillons, la forme du cortisol recherché ainsi que la sensibilité et la précision.

DEFINITION

Le cortisol (hydrocortisone) encore appelé composé F de Richter, est la principale et la plus abondante hormone glucocorticoïde. Il est synthétisé à partir du cholestérol par les cellules des zones fasciculée et réticulée des glandes corticosurrénales. Le cortisol joue un rôle crucial dans la réaction au stress, la régulation du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides, le maintien des fonctions musculaires et myocardique, ainsi que la régulation des activités inflammatoires et allergiques.

PHYSIOLOGIE

La libération basale de glucocorticoïdes (en dehors du stress) suit un rythme diurne, avec des niveaux élevés le matin et des niveaux faibles dans la soirée. En réponse à un stress psychologique ou physiologique, le cerveau perçoit le facteur de stress et déclenche un signal en cascade qui entraîne la libération de glucocorticoïdes et d'adrénaline par la glande surrénale. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne une libération de cortisol par la corticale surrénalienne. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraîne la libération de la Corticotrophin-Releasing Hormone (CRH) par le

noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. La CRH gagne ensuite l'hypophyse antérieure où elle stimule la libération de corticotrophine (ACTH). La liaison de l'ACTH aux récepteurs du cortex surrénalien induit la synthèse et la libération de glucocorticoïdes, au premier rang desquels le cortisol, dans la circulation systémique. Cette libération est dominée par un cycle nyctéméral, l'activité corticotrope démarrant vers 3-4 heures le matin : la concentration sanguine de cortisol est maximale le matin entre 6 et 8 heures (juste avant le réveil) et minimale le soir, au moment du coucher. Dans le sang, seulement 10 % du cortisol circule libre et constitue la fraction physiologiquement active, tandis que les 90% sont liés : 15% à l'albumine et 75% à une protéine spécifique de transport appelée, la transcortine ou CBG (*cortisol binding globulin*).

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage du cortisol est donc un outil de diagnostic important pour les cliniciens en particulier pour les endocrinologues. Il est recommandé en cas de suspicion d'hypercorticisme, comme par exemple le syndrome de Cushing, et d'hypocorticisme, comme par exemple en cas d'insuffisance surrénalienne.

- **Hypercorticismes (syndromes de Cushing)**

Un syndrome de Cushing se reconnaît à une obésité de la moitié supérieure du corps, un aspect bouffi et rouge du visage, des vergetures, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une spanioménorrhée ou une impuissance.

- **Hypocorticismes : *Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)***

La maladie d'Addison se traduit par une fatigue vespérale, des malaises en rapport avec une hypotension. L'existence d'une mélanodermie, hétérogène, prédominante sur les plis, les cicatrices, les parties découvertes, confirme le diagnostic.

En dehors du syndrome de Cushing et de la maladie d'Addison, d'autres pathologies peuvent également être associées au dysfonctionnement de la synthèse du cortisol (tableau 1).

CONDITIONS PREANALYTIQUES

➤ Cortisol plasmatique

Le sérum et le plasma hépariné sont les matrices les plus souvent utilisées pour le dosage. Le jeûne et une période de repos d'au moins quinze minutes avant le prélèvement sont recommandés. Le prélèvement doit être effectué à **8 heures** du matin ou à **minuit**. Il convient d'éviter tout effort ou stress avant l'examen (Il est important de laisser le patient se reposer avant le prélèvement). Après prélèvement, envoyer l'échantillon le plus tôt possible au laboratoire car il doit être traité dans l'heure.

➤ Cortisol urinaire

Recueillir les urines de 24 heures sur acide car le cortisol est fragile en milieu alcalin. Mesurer la créatininurie afin de contrôler la validité du recueil urinaire.

➤ Cortisol salivaire

Recueillir 1 ml de salive (au minimum) en demandant au patient de saliver directement dans un pot stérile. Transvaser ensuite l'échantillon dans un tube bouchant hermétiquement et acheminer au laboratoire.

DOSAGE DU CORTISOL TOTAL

Il consiste généralement à la détermination des deux formes du cortisol sanguin circulant (libre et lié). Le dosage du cortisol total peut s'effectuer par plusieurs méthodes différentes, mais l'immunodosage reste la méthode la plus employée. Le principe repose sur une compétition entre un cortisol marqué (avec une structure luminescente) et le cortisol de l'échantillon du patient pour un anticorps (polyclonal ou monoclonal) dirigé contre le cortisol. Ces immunodosages sont automatisés et permettent un rendu de résultat rapide, une cadence de dosage importante et l'utilisation d'un volume limité de plasma. En cas d'hypercortisisme, certains dosages complémentaires sont recommandés pour la recherche étiologique. Il s'agit :

- Du dosage de l'ACTH plasmatique et éventuellement d'autres peptides hypophysaires ;
- Du dosage du cortisol réalisé au cours d'un cycle nyctéméral : par exemple, prélèvements sanguins réalisés à 8 heures, 12 heures, 16 heures, 20 heures. En effet, la disparition du cycle nyctéméral constitue l'un des premiers signes d'un hyperfonctionnement surrénalien ;
- Du cortisol libre urinaire
- Du cortisol salivaire

Ces dosages peuvent aussi être réalisés au cours des épreuves dynamiques de stimulation (Synacthène) ou de freination (dexaméthasone).

Une exploration surrénalienne et/ou hypophysaire par imagerie peut aussi être nécessaire pour compléter le diagnostic.

Certains facteurs peuvent modifier la concentration du cortisol plasmatique et de ce fait altérer la valeur du dosage. C'est le cas de la grossesse ou des traitements à forte dose d'estrogènes qui provoquent une augmentation de la synthèse hépatique de la transcortine (CBG), générant une hypercortisolémie sans variation de la fraction libre. Le cortisol sanguin est également augmenté au cours de l'anorexie mentale, de l'éthylisme aigu, dans les états de choc hémorragiques ou septiques, au cours des cirrhoses et des dépressions endogènes. Enfin, chez l'obèse, chez qui l'on note une situation

Tableau 1 : Étiologies des hyper- et des hypocortisismes

Hypercortisisme
Syndromes de Cushing ACTH-dépendants : - maladie de Cushing ; - syndromes paranéoplasiques.
Syndromes de Cushing ACTH-non dépendants : - adénome surrénalien ; - corticosurrénalome ; - hyperplasie micronodulaire.
Hypocortisisme
Insuffisances surrénales périphériques (primaires) : - rétraction corticale (autoimmunitaire) ; - tuberculose ; - hémorragie ou infarctus surrénaliens ; - invasion métastatique ; - infiltration (sarcoïdose, amylose) ; - causes infectieuses ; - iatrogène (chirurgie, radiothérapie, médicaments) ; - congénitale (blocs enzymatiques) ; - adrénoleucodystrophie.
Insuffisances surrénales secondaires (insuffisance corticotrope) : - chirurgie ou radiothérapie hypophysaire ; - tumeur hypophysaire ou hypothalamique ; - syndrome de Sheehan ; - lésions infiltratives ; - corticothérapie prolongée.

d'hypercortisolisme fonctionnel (ou d'entraînement).

DOSAGE DU CORTISOL LIBRE

- Le cortisol urinaire

La fraction libre du cortisol (environ 10 %) constitue la fraction physiologiquement active, mais aussi la fraction rapidement métabolisée par le foie ou éliminée par les urines. Environ 1 % de la production journalière de cortisol se retrouve inchangé, non métabolisé, dans les urines. Le dosage du cortisol libre urinaire sur une diurèse de 24 heures est un des éléments essentiels du diagnostic positif de syndrome de Cushing, cependant il est important d'effectuer un traitement préanalytique de l'échantillon permettant d'éliminer les substances telles que les métabolites stéroïdiens pouvant interférer avec le dosage. Ce traitement nécessite des étapes de purifications techniquement difficiles (extraction au dichlorométhane suivi d'une purification chromatographique) des locaux adaptés un personnel expérimenté. Quand la phase de prétraitement de l'échantillon est bien faite le dosage urinaire permet une quantification précise du cortisol libre sans surestimation par des pics interférentiels. Le dosage de la créatininurie doit être réalisé en parallèle pour fiabiliser la qualité du recueil urinaire.

Le cortisol urinaire est rarement augmenté chez les obèses contrairement au cortisol sérique. Cependant il est parfois augmenté en dehors d'un hypercorticisme au cours des dépressions endogènes, au cours de pancréatites et consécutivement à certaines interventions chirurgicales

- Le cortisol salivaire

Le cortisol peut aussi être déterminé dans la salive. En effet, le cortisol salivaire représente la forme libre biodisponible du cortisol sanguin. Les résultats dans la salive ne sont pas influencés par les variations physiologiques ou pathologiques de la sécrétion de la protéine porteuse du cortisol, la CBG. Il existe différents systèmes de recueil salivaire mais, trop souvent, ils sont mal compris ou mal utilisés et la quantité de salive n'est pas exploitable. En général il faut disposer de 1 ml de salive au minimum pour pouvoir techniquer l'échantillon dans de bonnes conditions. Le dosage

doit être ultra-sensible et nécessite une phase de concentration afin d'adapter l'amplitude de mesure à la faible concentration salivaire en cortisol.

VALEURS DE REFERENCE

Cortisol sanguin :

-8h du matin : 50 à 200 ng/ml (125 à 550 nmol/L)
-Minuit : 25 à 100 ng/ml (67 à 275 nmol/L)
chez l'enfant de moins de 10 ans : 50 à 150 ng/mL

Cortisol urinaire:

30 à 200 nmol/24h

Cortisol salivaire

- 8h : 10,5 à 27 nmol/L
- 12h : 6,6 à 13 nmol/L
- 16h : 5,2 à 9,2 nmol/L
- 20h : 1,2 à 6 nmol/L

REFERENCES

- Damien G., *Dosage du cortisol plasmatique : utilité et pièges diagnostiques*, La revue Louvain médical, 2017
- René C., *250 examens de laboratoire, Prescription et interprétation*, 11^e Edition Elsevier Masson, 2010
- Yvonne F., Laurence G., Marie-Annick D., Guillaume A., Xavier B. *Exploration biologique de la fonction corticotrope*, Revue francophone des laboratoires N°416, 2009